

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ВИНИКНЕННЯ СИСТЕМНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

*Дука Ю.М.*

*Державний заклад «Дніпропетровська медична  
академія МОЗ України»,  
кафедра акушерства, гінекології та перинатології  
факультету післядипломної освіти,  
доцент*

## PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF DIAGNOSTICS, MEDICAL TACTICS AND PREVENTION OF SYSTEM VIOLATIONS AT PREGNANT WOMEN WITH EXCESS BODY WEIGHT

*Duka Y.M.*

*State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy  
of the Ministry of Health of Ukraine",  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Faculty of Postgraduate Education,  
Associate Professor*

### АНОТАЦІЯ

Стаття присвячена питанням діагностики, лікування та профілактики системних порушень у вагітних жінок із надмірною масою тіла та ожирінням. На базі обстеження 175 вагітних жінок із різною масою тіла (120 жінок із надмірною вагою та ожирінням й 55 вагітних – із нормальною масою тіла) уточнено механізми розвитку акушерських ускладнень залежно від маси тіла з огляду на їх генетичну детермінованість, гормональний статус, обмінні та цитокінові особливості. Визначено основні генотипи-агресори розвитку гестаційних ускладнень та перинатальних втрат. Доведена значущість дослідження на материнську тромбофілію на прегравідарному етапі з метою покращення перинатальних наслідків у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням. Запропонований діагностичний алгоритм, що дозволяє удосконалити ранню діагностику формування ендокринно-метаболических порушень у вагітних жінок з надмірною вагою та ожирінням. Розроблено комплексну програму профілактики і лікування гестаційних ускладнень із урахуванням генетичної детермінованості та фенотипу вагітної жінки.

### ABSTRACT

The thesis is devoted to questions of diagnostics, treatment and prevention of system violations at pregnant women with the excess body weight and obesity.

On the basis of inspection of 175 pregnant women with various body weight (120 women with the excess body weight and obesity, and also 55 pregnant women – with normal body weight) mechanisms of development of obstetric complications depending on body weight are specified. The main genotypes aggressors of development of gestational complications and perinatal losses are defined. Importance of inspection on a maternal trombofiliya before pregnancy approach is proved. It promotes improvement of perinatal outcomes at women with the excess body weight and obesity.

The diagnostic algorithm which allows to improve early diagnostics of formation of endocrine and metabolic violations at pregnant women with the excess body weight and obesity is offered. The complex program of prevention and treatment of gestational complications taking into account genetic determinancy and a phenotype of the pregnant woman is developed.

**Ключові слова:** ожиріння, вагітність, тромбофілія, генетична детермінованість, цитокіновий статус, невиношування.

**Keywords:** obesity, pregnancy, trombofiliya, genetic determinancy, status of tsitokin, pregnancy loss.

### Вступ.

Складна і для діагностики, і для проведення лікування патологія репродуктивної системи у жінок з нормальною масою тіла є ще складнішою у пацієнток з ожирінням. У жінок з надмірною масою тіла

може виникати неадекватна реакція на призначення того або іншого лікування під час вагітності [7,9].

Вагітність у хворих з ожирінням і метаболічними порушеннями є складною комплексною про-

блемою. Ці пацієнтки належать до групи найвищого ризику щодо виникнення різноманітних ускладнень соматичного й акушерського характеру, загрозливих для здоров'я і життя, як матері, так і плоду [1,2,3,4,5,6].

Дослідження, присвячені ролі тромбофілії, які проводилися від початку 90-х р. XX ст., засвідчили вкрай високу частоту їх не лише в пацієнток із різними тромбоемболічними ускладненнями, але й типово акушерськими ускладненнями, такими як звичні викидні, важкі гестози, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, синдром затримки внутрішньоутробного зростання плоду, антенатальна загибель плоду [8,10,12,13,14,15,16,17,18,19,25,26,27].

Зважаючи на той факт, що ожиріння, яке супроводжується метаболічними порушеннями, часто поєднується з тромбофілічними ускладненнями, а також роль тромбофілії в акушерській патології, вважали актуальним визначити ролі генних поліморфізмів у перебігу гестаційного процесу та їх вплив на систему гемостазу вагітних жінок з ожирінням для розробки прогностичної моделі та профілактики виникнення в них акушерських ускладнень.

Численні дослідження, присвячені невиношуванню вагітності, свідчать про те, що причин звичної втрати вагітності досить багато; і щоб допомогти жінці виносити дитину, необхідно передусім зрозуміти головну причину невиношування [11,21,22,23,24].

Нині є достатня кількість протоколів провідних професійних організацій, щодо ведення жінок із загрозою невиношування вагітності та звичним невиношуванням: королівської колегії акушерів Великої Британії (RCOG), Американської колегії акушерів-гінекологів (ACOG), Європейського товариства репродукції й ембріології людини (ESHRE) та решти інших організацій.

Проте більшість національних протоколів побудована за принципом, що звична втрата вагітності – це не багатофакторна патологія, а одне захворювання. Крім того, дивно виглядають принципи доказовості в обстеженні й лікуванні. Доказовість ґрунтована на метааналізах різних досліджень, у яких не враховуються багато чинників такі, як час початку лікування, свідчення, протипоказання, дози лікувальних засобів, первинне невиношування або вторинне, викидні від одного або від різних партнерів, немає каріотипування абортусів та ін.

Саме тому, вважали актуальним виконання науково-дослідної роботи, яка ґрунтувалася на індивідуалізації підходу до обстеження та лікування гестаційних процесів та ускладнень у вагітних жінок з урахуванням їх фенотипу та генотипу, а також комплексної оцінки всіх ланок патогенетичних змін, які відбуваються при надмірній масі тіла та ожирінні.

**Мета дослідження:** покращення перинатальних наслідків у вагітних жінок з надмірною масою та ожирінням шляхом удосконалення ранньої діаг-

ностики формування ендокринно-метаболічних порушень, дослідження проявів ендотеліальної дисфункції, порушень обміну фолатів, генетичних поліморфізмів генів-кандидатів та цитокінового статусу для підвищення ефективності патогенетичного лікування та профілактики ускладнень перебігу гестації.

#### **Матеріали та методи дослідження.**

Згідно з метою та завданнями, дослідження було проведено на базі акушерських відділень комунального закладу "Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром "ДОР" м. Дніпропетровська з урахуванням та дотриманням основних положень ICH GCP і Гельсінкської Декларації, а також із дотриманням основних положень протоколів Наказів МОЗ України № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» від 15.07.2011 р. і № 624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008 р. Програма дослідження, яка складалася з п'яти етапів, розроблена з використанням системного підходу відповідно до поставленої мети і завдань дисертаційної роботи.

На першому етапі дослідження був проведений відбір жінок із загрозою невиношування вагітності та різною масою тіла віком від 20 до 41 років, у термін гестації до 12 тижнів (загалом 175 жінок), які склали групи проспективного дослідження.

На другому етапі дослідження із загальної кількості жінок, що спостерігалися проспективно, сформовано основну групу спостереження – 120 (68,6 %) жінок із загрозою невиношування вагітності на фоні надлишкової ваги – I клінічна група, а 55 (31,4 %) вагітних жінок із нормальною вагою (ІМТ 20-24,9 кг/м<sup>2</sup>) та із загрозливими для виношування вагітності симптомами склали II клінічну групу, у яких було проведено поглиблене вивчення стану здоров'я.

На третьому етапі дослідження всі результати обстеження жінок були занесені до статистичної бази даних, після чого проводилось математичне обрахування з оцінкою рівня їх вірогідності й значущості, виконано кореляційний аналіз усіх складових порушень гестаційного процесу (антропометричні, анамнестичні, біохімічні, ендокринні, імунологічні, генетичні, захворюваність), що дозволило виявити міжінтегральні багаторівневі взаємозв'язки перебігу гестаційного процесу залежно від ваги тіла та визначити фактори ризику, які сприяють виникненню загрози переривання вагітності та ускладнень гестації у тематичних жінок. Окрім досліджень, які рекомендовані Наказами МОЗ №417 та №624, у розширеному обсязі, за індивідуальною згодою жінки, було проведено дослідження 8 генетичних варіантів поліморфізму генів тромбофілії та поліморфізму 4 генів, що відповідають за обмін фолатів, у всіх пацієнток I (основна) і II (група порівняння) клінічних груп за допомогою комплексу реагентів компанії "Днк-технологія" (Росія) методом ПЛР у режимі реального часу. У 99 жінок (65 пацієнток основної та 34 жінки групи порівняння) досліджували поліморфізм гена ангіотен-

зиногену-1 (AGT Thr174Met), гена ангіотензиногену-2 (AGT Met235Thr), мутації-1 синтази окису азоту 3 (NOS3 C786T) методом ПЛР з використанням комплексу реагентів "SNP-експрес" виробництва НПФ "Літех" (Росія). У 94 пацієнток (60 жінок основної клінічної групи і 34 жінки з групи порівняння) проводили дослідження мутації гена ендотеліну-1-21 (поліморфізм Lys198Asn) методом ПЛР із використанням комплексу реагентів "SNP-експрес" (Росія). Геномна ДНК виділялася з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту "ДНК-експрес-кров" (НПФ "Літех", Росія). Для зручності розрахунків кожен генотип (гомозигота за алелем 1 (нормальна гомозигота), гетерозигота і гомозигота за алелем 2 (патологічна гомозигота)) кодували цифрами 0, 1, 2 відповідно.

На четвертому етапі дослідження вагітним жінкам із загрозою переривання вагітності проводилась корекція виявлених порушень. Узагальнення результатів дослідження дозволило розробити концепцію ролі ожиріння в перебігу гестації та виникненні акушерських ускладнень та перинатальних втрат, що стало основою для розробленого діагностичного алгоритму; на її основі вдалося визначити нові підходи до профілактики виникнення ускладнень вагітності.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики [20], реалізованих у ліцензованому пакеті програм STATISTICA v.6.1® (Statsoft Inc., США).

Перевірку відповідності розподілу кількісних даних нормальному закону проводили за критеріями Колмогорова-Смірнова з поправкою Лілієфорса. Основні статистичні характеристики представлені у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ( $\pm m$ ), 95% довірчого інтервалу для середньої величини (95% ДІ), коефіцієнту варіації (C), відносних величин (%). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводилось із використанням параметричних критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); оцінка вірогідності відмінностей середніх – за критерієм Стюдента для незв'язаних (t) вибірок; вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Критичне значення рівня значущості (p) приймавалось  $\leq 0,05$ .

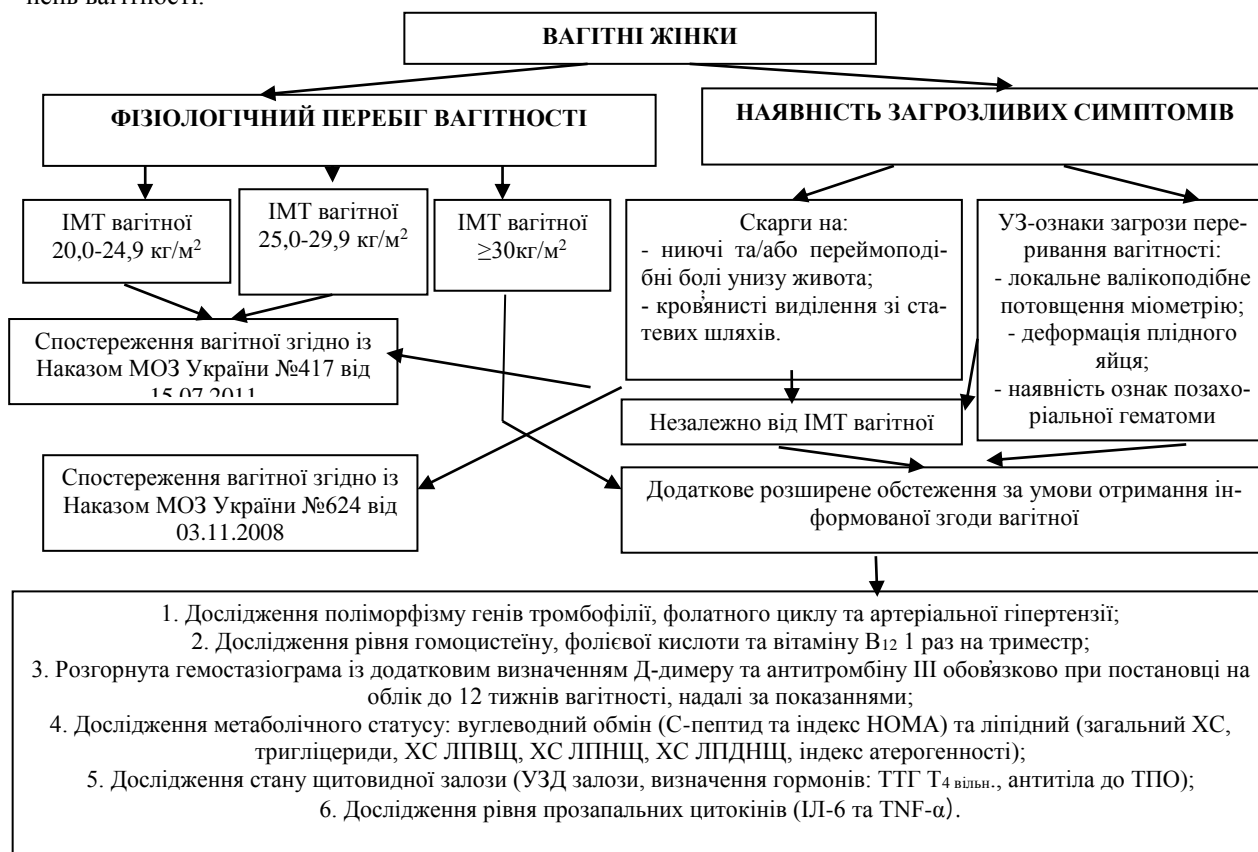


Рис. 1. Діагностичний алгоритм у вагітних жінок залежно від маси тіла.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Середній вік вагітних в І клінічній групі склав  $30,9 \pm 0,4$  (95% ДІ: 30,0-31,8) років та в ІІ групі –  $30,3 \pm 0,6$  (95% ДІ: 29,1-31,5) років ( $p_{1,2}=0,460$  за t-критерієм).

Нами не було виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності: 2,5

[1,0; 4,0] вагітностей в І групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей в ІІ групі ( $p=0,232$  за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 1,0 [1,0; 2,0] проти 1,0 [1,0; 1,0] відповідно ( $p=0,086$  за U).

Середній гестаційний вік на момент взяття на облік у жінок тематичних груп склав:  $9,39 \pm 0,59$  (95% ДІ 8,22-10,56) та  $8,42 \pm 0,69$  (95% ДІ 7,03-9,81)

тижня відповідно в I та II клінічній групі ( $p_{1:2}=0,327$ ).

Середній ІМТ у жінок I клінічної групи складав  $30,6 \pm 0,3$  (95% ДІ: 30,1-31,2)  $\text{кг}/\text{м}^2$ , а у II групі –  $21,3 \pm 0,2$  (95% ДІ: 20,8-21,8)  $\text{кг}/\text{м}^2$  ( $p_{1:2}<0,001$ ). Надмірну масу тіла мали 50 (41,6 %) жінок I клінічної групи, ожиріння I ступеня – 59 (49,2 %), II-III ступеня – 11 (9,2 %) вагітних.

Враховуючи велику роль у розвитку ожиріння позитивного енергетичного балансу (надходження з їжею енергії в організм переважає над її витратами), вважали за необхідне притримуватися рекомендацій нормативів оптимального приросту маси тіла протягом вагітності, які засновані на значеннях вихідного ІМТ та розроблені Інститутом медицини Американської академії наук (1990 р.). Саме тому, перед усім, під час взяття на облік робили акцент на питанні набору ваги під час вагітності. Оптимальним збільшенням ваги тіла у жінок із надмірною вагою або ожирінням вважали 7  $\text{кг}$  протягом всієї вагітності, тобто 0,3  $\text{кг}$  за тиждень. Динаміка набору маси тіла залежала від терміну вагітності. Дієта, призначена пацієнткам, враховувала можливу наявність порушення обміну метіоніну на тлі зміни фолатного циклу, мала на увазі обмеження продуктів, багатих на метіонін, і включення продуктів, збагачених кофакторами фолатного циклу (фолієва кислота, вітаміни  $B_6$  і  $B_{12}$ , бетаїн). Дієта припускала зниження кількості споживання білків за нормального вмісту жирів і вуглеводів. Виключалися продукти і страви, що містять велику кількість метіоніну як тваринного, так і рослинного походження (круп, м'ясо, риба, неочищені й дезодоровані олії). Виключали дуже гарячі й холодні страви. Енергоцінність денного раціону складала 1500-1800 ккал і розподілялася на 4 прийоми.

Під час вивчення спадкового анамнезу виявлені такі особливості: обтяжену спадковість щодо порушень вуглеводного обміну мали 25 (20,8 %) жінок I групи та 5 (9,1 %) – II групи ( $p_{1:2}=0,056$  за  $\chi^2$ ); спадкову схильність до надмірної ваги тіла – 14 (11,7 %) та 9 (16,4 %) пацієнток, відповідно по групах ( $p_{1:2}=0,393$  за  $\chi^2$ ); гіпертонічні порушення, а саме: артеріальну гіпертензію у батьків мали 11 (9,2 %) та 7 (12,7 %) ( $p=0,472$  за  $\chi^2$ ). Вказівки на порушення мозкового кровотоку в родичів I лінії спорідненості відзначались у 50 (41,7 %) та 27 (49,1 %) вагітних жінок ( $p_{1:2}=0,358$  за  $\chi^2$ ), з яких у 19 (38,0 %) та 11 (40,7 %) жінок, відповідно по групах, в анамнезі у родичів відзначені ішемічні інсульти; в 5 (10,0 %) та 3 (11,1 %) випадках – геморагічні інсульти, а у 26 (52,0 %) жінок I клінічної групи та 13 (48,2 %) пацієнток II групи – вказівки на транзиторні ішемічні атаки в сімейному анамнезі. При цьому високий ІМТ асоціювався із спадковою обтяженістю по гіпертонічних порушеннях ( $r=0,136$ ,  $p=0,037$ ) і схильністю до надмірної ваги ( $r=0,164$ ,  $p=0,012$ ) у жінок із надмірною вагою та ожирінням.

При аналізі соматичного анамнезу встановлена пряма кореляція між ІМТ жінок та наявністю хронічної артеріальної гіпертензії – 8 (6,7%) вагітних ( $r=0,179$ ,  $p=0,018$ ).

Аналіз акушерського анамнезу виявив первинне невиношування вагітності (НВ) у 35 (29,2 %) та 18 (32,7 %) жінок двох клінічних груп ( $p_{1:2}=0,634$  за  $\chi^2$ ), але вторинне НВ частіше реєструвалось у жінок із ожирінням із I групи – 16 (13,3 %) проти 2 (3,6 %) жінок в II групі ( $p_{1:2}=0,050$  за  $\chi^2$ ).

Вагітність настала самостійно за період в середньому від 1 до 4 самостійних фертильних циклів без контрацепції у 97 (80,8 %) I групи, 48 (87,3 %) жінок II групи ( $p_{1:2}=0,294$  за  $\chi^2$ ). У 23 (19,2 %) жінок I групи та у 7 (12,7 %) пацієнток II вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Слід відзначити, що приводом для екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у жінок із надмірною вагою був не трубний фактор, відсоток якого виявився мінімальним (1 (4,3 %) жінка в першій клінічній групі та 2 (28,6 %) – в другій). Приводом для проведення ДРТ стала відсутність прохідності маткових труб внаслідок злуквої хвороби, як результату розповсюдженого зовнішнього ендометріозу, частота виявлення якого у жінок II клінічної групи була у 2,4 рази вищою ( $p=0,017$  за  $\chi^2$ ). Особливою була і структура його локалізації: зовнішній ендометріоз у жінок із нормальною вагою зустрічався в 5 разів частіше ніж у жінок із надмірною вагою, а аденоміоз вдвічі частіше відзначався у жінок із надмірною вагою ( $r=0,18$ ,  $p=0,018$ ).

Не було виявлено достовірних відмінностей за частотою переривань вагітності до 12 тижнів у жінок тематичних груп: 69 (57,5 %) жінок у I групі і 35 (63,6 %) пацієнток у групі II ( $p_{1:2}=0,443$  за  $\chi^2$ ). Втрати вагітності після 12 тижнів траплялися у 12 (10,0 %) та 3 (5,5 %) вагітних відповідно по групах ( $p_{1:2}=0,319$  за  $\chi^2$ ). Це свідчить про те, що ускладнений перебіг гестації вдвічі частіше виникає в жінок із надмірною вагою і пояснюється, очевидно, впливом ожиріння на перебіг вагітності, при якому проблемами розвиваються з малих термінів: з процесу імплантації плодового яйця, порушення якого призводить до виникнення ранніх та пізніх викиднів.

Значущих клінічних відмінностей щодо проявів загрози переривання вагітності між групами не встановлено: ниючий біль унизу живота мали 90,0 % жінок I групи і 96,4 % пацієнток II групи ( $p_{1:2}=0,462$  за критерієм  $\chi^2$ ); кров'яністі виділення зі статевих шляхів – 32,5 % і 43,6 % жінок, відповідно ( $p_{1:2}=0,154$  за  $\chi^2$ ). Водночас, поєднання обох клінічних симптомів спостерігалось в 1,8 рази частіше у жінок II клінічної групи – 40 % проти 22,5 % у жінок з надмірною вагою ( $p_{1:2}=0,017$  за  $\chi^2$ ).

При аналізі загально-клінічних аналізів вірогідних відмінностей по групах не спостерігалось ( $p>0,05$ ).

При оцінці рівня плацентациї виявлено, що у 38 (31,7 %) і 22 (42,3 %) пацієнток I і II груп відповідно, мала місце низька плацентация ( $p_{1:2}=0,248$  за  $\chi^2$ ). У 2 жінок I групи та 1 жінки II клінічної групи виявлено повне передлежання плаценти, по 2 випадки в групах жінок із надмірною вагою та у 1 жінки II клінічної групи зареєстровано неповне передлежання плаценти. Це могло пояснюватися нижчим рівнем прогестерону (P) в крові цих вагітних

( $r=0,22$ ,  $p=0,004$ ), а також рубцем на матці внаслідок кесарева розтину (КР), що мало місце в анамнезі у 2 жінок із надмірною вагою. В обох випадках підставою для виконання КР в ургентному порядку стало передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП). Також рубець на матці мав місце у 3 (2,5 %) жінок I клінічної групи внаслідок консервативної міомектомії. Ризик виникнення аномального розташування плаценти (АРП) збільшувався з підвищенням кількості попередніх КР.

Етіологія АРП багатогранна та є проявом аномальної імплантації зародка внаслідок порушення васкуляризації децидуальної оболонки, що зумовлене атрофічними змінами або запальним процесом, які притаманні ефектам ожиріння [15,16]. Саме тому, вважали за необхідне виявити кореляційні зв'язки аномальної плацентації з рядом клінічних та лабораторних показників. Додатково на необхідність пошуку цих зв'язків наголошували данні УЗД в терміні гестації 5-6 тижнів: плодове яйце у цих вагітних розташовувалося не в ділянці дна матки або правого трубного вугла, які є типовими для імплантації, а в дистальних відділах, ближче до внутрішнього вічка матки, що, напевно, є наслідком більш тривалого передімплантаційного періоду. Цей факт доводив наявність конфлікту на рівні трофобласт – слизова ендометрію.

Під час вивчення гормонального профілю вагітних жінок проспективних груп були виявлені такі зміни: рівень  $\beta$ -суб'єдиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) не виходив за межі нормативних значень, проте наближався до нижньої межі норми у 76 (63,3 %) вагітних I групи та у 16 (29,1 %) жінок II клінічної групи; гіпопрогестеронемія виявлена у 98 (81,7 %) і у 34 (61,8 %) пацієнток обох

клінічних груп відповідно. Рівень Р на нижній межі норми був відзначений у 18 (15 %) жінок I клінічної групи та у 16 (29,1 %) – другої. Рівень Р в крові відповідав параметрам норми лише у 6 (5 %) вагітних I групи та у 5 (9,1 %) жінок II клінічної групи.

Рівні Р в жінок основних груп при взятті на облік були такими: 48,7 [36,2; 67,0] нг/мл у жінок I клінічної групи проти 71,1 [46,5; 90,8] нг/мл – у II групі ( $p_{1,2}<0,001$  за U). Таким чином, в II групі його рівень майже в 1,5 рази перевищував такий рівень у жінок I групи.

Низький рівень Р асоціювався з наявністю і ступенем ожиріння ( $r=-0,197$ ,  $p=0,009$ ), самостійністю настання вагітності ( $r=0,274$ ,  $p<0,001$ ) та розвитком гестаційної артеріальної гіпертензії ( $r=0,15$ ,  $p=0,048$ ).

Це обумовлювало необхідність застосування у цих пацієнток препаратів прогестерону. Вагітні отримували індивідуально підібрані дози мікронізованого прогестерону (від 200 до 600 мг на добу) під контролем концентрації гормону в сироватці крові. Бажаним вважали рівень Р в межах медіани референтного значення.

У жінок із надмірною вагою був встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем Р та ХГЛ у терміні гестації 16-18 тижнів ( $r=0,268$ ,  $p=0,004$ ), в той час як у жінок з нормальною масою тіла вірогідних взаємозалежностей між цими показниками не виявлено ( $r=0,169$ ,  $p=0,216$ ).

Результати дослідження ліпідограми, наведені в таблиці 1, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від  $p<0,05$  до  $p<0,01$ ) високих рівнів холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності від ІМТ вагітних жінок.

Таблиця 1

Характеристика ліпідного обміну в жінок тематичних груп,  $M \pm m$  (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		p між групами за t-критерієм
	I група (n=120)	II група (n=55)	
Холестерин (ХС), ммоль/л	5,61 $\pm$ 0,10 (5,41-5,81)	5,17 $\pm$ 0,15 (4,88-5,46)	0,014
Тригліцериди, ммоль/л	1,91 $\pm$ 0,08 (1,76-2,06)	1,87 $\pm$ 0,12 (1,63-2,11)	0,812
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,74 $\pm$ 0,08 (2,58-2,90)	2,43 $\pm$ 0,11 (2,21-2,66)	0,030
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,495 $\pm$ 0,022 (0,453-0,538)	0,415 $\pm$ 0,021 (0,373-0,458)	0,023
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,69 $\pm$ 0,03 (1,63-1,75)	1,71 $\pm$ 0,03 (1,65-1,78)	0,609
Індекс атерогенності (ІА)	2,45 $\pm$ 0,07 (2,30-2,60)	2,07 $\pm$ 0,10 (1,87-2,27)	0,004

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем загального ХС у жінок з невиношуванням вагітності з ІМТ ( $r=0,153$ ;  $p=0,044$ ). Рівень ХС ЛПДНЩ також корелював із ІМТ ( $r=0,169$ ;  $p=0,026$ ). Тенденція, що спостерігалася, пояснювала схильність до підвищеної активності тромбоцитів, що була доведена лабораторно. Це створювало умови до активації судинно-тромбоцитарного

гемостазу, що є наслідком підвищеної ліпофільності плазми вагітної, як однієї з ланок підвищеної протромбогенної готовності організму.

Результати дослідження поліморфізму гена аполіпропротеїну Е (APOE Leu28Pro) не виявили вірогідних відмінностей між виділеними групами: гетерозиготна форма гена виявлена лише в одному випадку в пацієнтки основної групи ( $p_{1,2}=0,772$  між групами за  $\chi^2$  з поправкою Yates).

Враховуючи приналежність усіх жінок основної І групи до групи ризику щодо виникнення порушень вуглеводного обміну під час гестації, в момент взяття вагітної на облік був проведений пероральний тест толерантності до глюкози. Його результати показали, що рівень глюкози у жінок із надмірною масою тіла перевищував відповідні показники у вагітних групи

порівняння на 13,2 % ( $p < 0,001$ ) при дослідженні натще і на 11,4 % після навантаження глюкозою ( $p = 0,004$ ).

Результати дослідження вуглеводного обміну, наведені в таблиці 2, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) рівнів глюкози в крові, С-пептиду й індексу HOMA-IR від ІМТ вагітних жінок.

Таблиця 2

**Характеристика вуглеводного обміну у жінок проспективних груп,  $M \pm m$  (95% ДІ)**

Показник	Клінічна група		р між групами за t-критерієм
	I група (n=120)	II група (n=55)	
Інсулін, мкЕд/мл	10,57±0,32 (9,94-11,19)	10,96±0,42 (10,12-11,81)	0,471
Глюкоза в крові ммоль/л	4,23±0,06 (4,10-4,35)	3,83±0,08 (3,66-3,99)	<0,001
С-пептид, нг/мл	1,75±0,06 (1,63-1,87)	1,01±0,03 (0,95-1,07)	<0,001
Глікозильований гемоглобін, %	4,90 * [4,80; 5,01]	4,90* [4,80; 5,00]	0,462**
Індекс НОМА	2,04±0,08 (1,89-2,19)	1,80±0,06 (1,67-1,93)	0,043

Примітка. \* – дані представлено у вигляді Ме [25%; 75%]; \*\* – за U-критерієм.

Відповідні коефіцієнти кореляції дорівнювали: ІМТ з рівнем глюкози –  $r = 0,353$ ;  $p < 0,001$ , ІМТ з рівнем С-пептиду –  $r = 0,550$ ;  $p < 0,001$ , ІМТ з індексом НОМА –  $r = 0,160$ ;  $p = 0,038$ . Зворотні кореляції С-пептиду виявлено з рівнем Р ( $r = -0,171$ ;  $p = 0,027$ ). Це свідчило про розвиток у жінок з ожирінням ІР та характерних гормональних порушень, насамперед гіпопрогестеронемії. Клінічно це проявлялося загрозою переривання вагітності в цих жінок, що підтверджувало уявлення про складові метаболічних порушень при ожирінні. Високий рівень інсуліну в жінок, що спостерігалися, асоціювався з порушенням рівня розташування плаценти ( $r = 0,171$ ;  $p = 0,026$ ); підвищенням вмісту глікозильованого гемоглобіну – з обтяженим сімейним анамнезом за ЦД 2-го типу ( $r = 0,156$ ;  $p = 0,042$ ).

Результати дослідження поліморфізму гена PPARG-gamma2 (Pro12Ala) не виявили вірогідних відмінностей між групами. Це доводило той факт, що з метою прогнозування розвитку у вагітних жінок гестаційного діабету, а надалі реалізації ризику розвитку у жінок із надмірною вагою ЦД 2-го типу більш ефективним є визначення рівня С-пептиду та індексу НОМА, ніж глікозильованого гемоглобіну. С-пептид виробляється в рівному співвідношенні з інсуліном та, на відміну від останнього, не піддається "ефекту першого проходження" в печінці. Тому його концентрація в крові відповідає його продукції підшлунковою залозою, не залежить від зміни рівня глюкози в крові й відносно постійна. Оцінку виразності ІР за показником НОМА-IR доцільно проводити в І триместрі вагітності, оскільки починаючи з II триместру вагітності формується фізіологічна ІР. Визначення індексу НОМА-IR може бути застосовано для динамічного спостереження. Саме ці дані враховувалися під час створення діагностичного алгоритму для вагітних жінок із надмірною вагою.

Показник лептину, який вивчався, у жінок із надмірною вагою вдвічі перевищував подібні значення у жінок із нормальною вагою. Однак високою мірою варіабельності характеризувався у пацієнток саме II групи – коефіцієнти варіації (С) 89,6 % проти 47,4 % ( $p = 0,039$  за F-критерієм). Була встановлена пряма кореляційна взаємозалежність рівня лептину зі: ступінем ожиріння ( $r = 0,612$ ;  $p < 0,001$ ), спадковістю по ЦД 2-го типу ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,023$ ), наявністю хронічної артеріальної гіпертензії ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,011$ ); показниками обміну вуглеводів – рівнем глюкози ( $r = 0,415$ ;  $p < 0,001$ ), С-пептиду ( $r = 0,385$ ;  $p < 0,001$ ), та із індексом НОМА-IR ( $r = 0,205$ ;  $p = 0,046$ ). Зворотна залежність відмічалася між концентрацією лептину та віком настання менархе ( $r = -0,199$ ;  $p = 0,050$ ), що доводило значущість жирової тканини в процесі становлення менструальної функції.

Проведене дослідження довело, що пацієнтки з обтяженим акушерським анамнезом у I групі мають більш виразний ступінь порушення вуглеводного обміну, ніж пацієнтки з нормальною масою тіла.

Додатковою скаргою, що потребувала консультації невропатолога, стала скарга на оніміння і постійну холодність кистей рук у 46 (38,3 %) та 14 (25,5 %) жінок I та II клінічних груп відповідно ( $p_{1,2} = 0,096$  за  $\chi^2$ ). Це могло бути непрямым свідченням порушення мікроциркуляції у цих жінок і, якоюсь мірою, пояснювати ранні прояви астеничного синдрому.

Враховуючи скарги вагітних, а також доведений факт, що ожиріння, яке супроводжується метаболічними порушеннями, часто поєднується з тромбофілічними ускладненнями, а тромбофілії, в свою чергу, мають велике клінічне значення у виникненні акушерської патології, нами проведено

визначення генних поліморфізмів, вивчена їх роль у перебігу гестаційного процесу та вплив на систему гемостазу вагітних з ожирінням для розробки прогностичної моделі та профілактики виникнення

в них акушерських ускладнень (гіпертензивних порушень під час вагітності, ПВНРП та венозного тромбоемболізму). При дослідженні генів, що асоціюються з тромбофілією було виявлено ряд особливостей для кожної групи жінок (табл. 3).

Таблиця 3

## Характеристика поліморфізмів генів тромбофілії

Гени	Поліморфізми	Результат	I група (n=120)	II група (n=55)	r (p)
F <sub>2</sub> -протромбін (фактор II згортання)	F <sub>2</sub> : 20210 G>A	0	114 (95,0 %)	55 (100 %)	0,128 (p=0,092)
		1	6 (5,0 %)	-	
F <sub>5</sub> -Лейден (фактор V згортання)	F <sub>5</sub> : 1691 G>A	0	95 (79,2 %)**	52 (94,5 %)	0,260 (p=0,001)
		1	18 (15,0 %)	3 (5,5 %)	
		2	7 (5,8 %)	-	
F <sub>7</sub> (фактор VII згортання)	F <sub>7</sub> : 10976 G>A	0	76 (63,3 %)*	44 (80,0 %)	0,155 (p=0,040)
		1	41 (34,2 %)*	10 (18,2 %)	
		2	3 (2,5 %)	1 (1,8 %)	
F <sub>13</sub> A <sub>1</sub> (фактор XIII згортання)	F <sub>13</sub> A <sub>1</sub> : 9 G>T	0	59 (49,1 %)	33 (60,0 %)	0,105 (p=0,165)
		1	53 (44,2 %)	18 (32,7 %)	
		2	8 (6,7 %)	4 (7,3 %)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G>A	0	45 (37,5 %)	27 (49,1 %)	0,194 (p=0,010)
		1	54 (45,0 %)	24 (43,6 %)	
		2	21 (17,5 %)	4 (7,3 %)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI: -675 5G>4G	0	18 (15,0 %)	15 (27,3 %)	0,180 (p=0,017)
		1	53 (44,2 %)	27 (49,1 %)	
		2	49 (40,8 %)*	13 (23,6 %)	
ITGA2-α <sub>2</sub> інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2-α <sub>2</sub> : 807 C>T	0	53 (44,2 %)	20 (36,4 %)	-0,106 (p=0,162)
		1	54 (45,0 %)	24 (43,6 %)	
		2	13 (10,8 %)	11 (20,0 %)	
ITGB3-β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3-β: 1565 T>C	0	76 (63,3 %)	37 (67,3 %)	0,046 (p=0,546)
		1	41 (34,2 %)	18 (32,7 %)	
		2	3 (2,5 %)	-	

Примітка. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  між групами за  $\chi^2$ ; r – коефіцієнт кореляції між показником і наявністю у жінки надмірної ваги (p – значущість коефіцієнта кореляції).

З мутацією в гені F<sub>2</sub>-протромбін асоціювались невдачі ЕКЗ ( $r = 0,296$ ,  $p = 0,010$ ), випадки втрати вагітності після 12 тижнів в анамнезі ( $r = 0,234$ ,  $p = 0,038$ ), підвищення рівня ГЦ у II триместрі вагітності ( $r = 0,178$ ,  $p = 0,023$ ). Це опосередковано доводило зв'язок мутації гену F<sub>2</sub>, який є відповідальним за втрати плоду у I триместрі вагітності, невиношування вагітності, розвиток плацентарної дисфункції та виникнення гіпертензивних ускладнень під час вагітності, з ІМТ та робило жінок із надмірною вагою групою вкрай високого ризику по виникненню гестаційних ускладнень та перинатальних втрат, що довели розроблені нами математичні моделі.

Виявлено статистично значущий взаємозв'язок між наявністю надмірної ваги у жінок і мутацією чинника згортання крові F<sub>5</sub>-Лейден ( $r = 0,260$ ,  $p = 0,001$ ). З мутацією в гені F<sub>5</sub>-Лейден асоціювалися невдачі ЕКЗ ( $r = 0,287$ ,  $p = 0,013$ ) – 4 з 10 випадків (40,0 %) проти 7 з 64 (10,9 %) випадків у жінок, у

яких не було імплантаційних втрат вагітності, а також виникнення аномального рівня плацентації ( $r = 0,157$ ,  $p_{1:2} = 0,038$ ).

Частота виявлення поліморфізмів гена Серпін-1 (PAI-1) відрізнялася у вагітних клінічних груп ( $r = 0,18$ ,  $p_{1:2} = 0,017$ ), але була статистично не значущою ( $p_{1:2} = 0,544$  за  $\chi^2$ ). Цей факт свідчив про те, що наявність поліморфізму вищезазначеного гена не залежить від ІМТ вагітної та не є ключовою при складанні прогнозу перебігу вагітності.

Поліморфізм гена FGB-фібриногену із клінічної точки зору пояснював високі рівні фібриногену у цих жінок.

Важливим з позиції клінічного акушерства було виявлення поліморфізму гена ITGB3-β: 1565 T>C, що встановило кореляційний зв'язок із надмірною вагою ( $r = 0,046$ ,  $p = 0,546$ ), оскільки це робило цих вагітних нечутливими до профілактичного за-

стосування в них аспірину, що регламентовано Наказом МОЗ України № 676 з метою попередження розвитку в них прееклампсії під час гестації. Саме тому, під час виконання роботи ми призначали аспірин у дозі 75 мг на добу після їжі протягом декількох місяців тільки жінкам із відсутністю поліморфізму в цьому гені. Таку терапію отримували 76 (63,3 %) та 37 (67,3 %) жінок I та II клінічних груп відповідно. Додатково встановлена кореляційна вірогідність цієї мутації із загрозою переривання вагітності у ранні терміни ( $r = 0,152$ ,  $p = 0,045$ ), які клінічно супроводжувалися частими скаргами на ниючий біль ( $r = 0,154$ ,  $p = 0,042$ ), а також із лабораторним маркером – підвищенням ступеня ретракції тромбоцитів ( $r = 0,149$ ,  $p = 0,049$ ). Однак в парі поліморфізм гена ITGB3- $\beta$  та низький рівень Р встановлений зворотній зв'язок ( $r = -0,220$ ,  $p = 0,004$ ).

Саме тому, в математичну модель прогнозу виникнення у цих жінок загрози НВ увійшли поліморфізми генів протромбіну та Leiden.

При аналізі результатів гемостазіограми, яка досліджувалася у момент взяття на облік, достовірна кореляція з ІМТ була встановлена тільки для показника АЧТЧ ( $r = -0,193$ ,  $p = 0,010$ ).

Взаємозв'язок показників гемостазіограми з мутацією генів тромбофілії відзначався в парах: активований частково тромбопластиновий час (АЧТЧ) – ген F5-Лейден ( $r = -0,153$ ,  $p = 0,043$ ), агрегація тромбоцитів – ген F2-протромбін ( $r = 0,149$ ,  $p = 0,049$ ).

Достовірного зв'язку рівня Д-димеру та фібриногену з ІМТ, що були досліджені нами з метою вирішення одного із завдань роботи, у початковий період не відзначалося. Однак в останні терміни гестації середній рівень фібриногену корелював із ІМТ жінок ( $r = 0,270$ ,  $p < 0,001$ ).

Високі рівні Д-димеру у вагітних жінок асоціювалися зі зниженням АЧТЧ ( $r = -0,154$ ,  $p = 0,049$ ), підвищенням РФМК ( $r = 0,155$ ,  $p = 0,047$ ), що додатково вказувало на активацію протромбогенного потенціалу вагітної жінки. Із клінічної точки зору важливими були кореляційні зв'язки високих рівнів Д-димеру в крові вагітної з неповним передлежанням плаценти ( $r = 0,167$ ,  $p = 0,027$ ) й ускладненнями гестації ( $r = 0,185$ ,  $p = 0,032$ ), а в пологах – із затримкою частин посліду ( $r = 0,215$ ,  $p = 0,011$ ). Підвищений рівень фібриногену корелював з ускладненим перебігом другої половини вагітності ( $r = 0,153$ ,  $p = 0,043$ ) і пологів ( $r = 0,323$ ,  $p < 0,001$ ).

В основу розробки патогенетично обґрунтованого алгоритму лікування у вагітних жінок із надмірною вагою перед усім лягло завдання вдосконалення способу лікування та профілактики проявів тромбофілії під час гестації та після пологів, застосування якого сприяло б збільшенню ефективності з урахуванням виявлених поліморфізмів генів, асоційованих зі схильністю до тромбоемболії. При виявленні підвищення рівнів Д-димера або розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), які перевищували значення 0,5 мкгФЕО/мл або 0,2 мг/л, відповідно, призначали низькомолекулярні гепарини (НМГ), а саме: надпропарин у дозу 0,3-

0,6 мл/добу або беміпарин по 2500-3500 МЕ антифактора-Ха під стаціонарним контролем рівнів тромбоцитів через кожні 5 днів та рівня кальцію через кожні 14 днів до нормалізації показників тромбінемії. Для збільшення ефекту дозування НМГ коригували за ІМТ вагітної або породіллі. Призначали терапію НМГ, згідно з наказом МОЗ України № 624, одразу після реєстрації серцебиття ембріона під час проведення УЗД (у середньому 5-6 тижнів гестації). Обов'язковим вважали застосування вищезазначеної терапії в терміні гестації 6-8 тижнів у жінок із вказівками в анамнезі на завмерлу вагітність до 12 тижнів, навіть якщо показники коагулограми та рівня Д-димера були у межах норми. Ця наполегливість у терапії саме в цей період була обґрунтована тим фактом, що в терміні 6 тижнів гестації здійснюється зміна типу живлення плодового яйця: цитотрофний тип заміщається гематогенним. У жінок із генетичною схильністю до тромбофілії в цей період таке не відбувається, оскільки судини мікроциркуляторного русла, що є спочатку основою для гематотрофного типу живлення під час триваючої інвазії трофобласта, у терміні 6 тижнів знаходяться в стані надлишкового тромбування, тим самим не дозволяючи утворитися новому джерелу живлення. Таку терапію отримували 76 (63,3 %) пацієнток I клінічної групи і 43 (78,2%) жінки II клінічної групи.

У 7 (5,8 %) пацієнток I клінічної групи, в яких був виявлений гомозиготний поліморфізм за алелем 2 в гені F5-Лейден вищезазначена терапія тривала весь перебіг гестації. Подібна спрямованість мала місце також у 4 випадках сполучення мутації в гені F5-Лейден й дефекту в гені F2 -протромбін, в разі якого ризик тромбоемболічних ускладнень під час вагітності та після пологів стає вкрай високим.

За наявності гетерозиготного поліморфізму в гені F5-Лейден у 18 (15,0 %) випадках у жінок I клінічної групи та в 3 (5,5 %) випадках у жінок II клінічної групи питання подовження антикоагулянтної терапії вирішувалося індивідуально. В 1 (0,8 %) вагітної жінки I клінічної групи та в 1 (1,8 %) – II групи з вищезазначеним поліморфізмом у гені F5-Лейден терапія тривала й надалі у зв'язку з наявністю в анамнезі звичного невиношування вагітності протягом усього терміну гестації. Додатково при застосуванні НМГ із 16 тижнів гестації обов'язково призначали препарат кальцію.

При виявленні поліморфізму гена F13A1: 9 G>T у жінок по групах, а саме: 8 (6,7 %) та 4 (7,3 %) випадків патологічної гомозиготи за алелем 2 в I та II клінічних групах відповідно, а також за наявності мутації в гені ITGB3- $\beta$  1565 T>C (44 (36,7 %) та 18 (32,7 %) випадків гетерозиготного та гомозиготного поліморфізму за алелем 2 відповідно по групах) терапія НМГ після 12 тижнів заміщувалася призначенням пентосану полісульфату SP 54, який є гепариноїдом та гравідопротектором, в дозі по 50-75 мг двічі на день.

У 3 (2,5 %) та у 3 (5,5 %) жінок I та II клінічних груп, відповідно, поточна вагітність перервалася в терміні гестації до 12 тижнів за типом завмерлої вагітності ( $p_{1,2} = 0,135$  за  $\chi^2$ ). Причому, в одному випадку переривання, мова йшла про вагітність, яка настала із



залученням ДРТ. У цьому випадку було проведено каріотипування абортуса, при якому встановлена трисомія 21 пари хромосом, що перекреслило надалі доцільність самого виношування цієї вагітності. У 2 (1,7 %) жінок із надмірною вагою трапився викидень у терміні гестації 16 тижнів. У 2 (1,7 %) випадках у жінок І клінічної групи вагітність була перервана за медичними показаннями в терміні 21-22 тижні, внаслідок виникнення летальної вади розвитку центральної нервової системи в одному випадку та вади розвитку шлунково-кишкового тракту плода – у другому випадку. У 2 (1,8 %) жінок І клінічної групи вагітність завершилася антенатальною загибеллю плода в терміні гестації 24, 26 тижнів.

Тому розрахунок показників, що характеризували перебіг гестації (а саме: її ускладнення) та пологів розраховували на 111 жінок в І клінічній групі та на 52 жінки – в ІІ клінічній групі, що відображало вищезазначені втрати вагітності.

Виявлений вірогідний кореляційний зв'язок в парах аномального передлежання плаценти з мутацією в гені F<sub>5</sub>-Лейден ( $r = 0,157$ ,  $p = 0,038$ ) та з високими рівнями Д-димеру ( $r = 0,167$ ,  $p = 0,027$ ), що було відображене у клініці. Під час проведення УЗД були виявлені особливості плацентації. У 3 випадках збережених вагітностей до 20 тижнів гестації – 2 із 115 жінок І клінічної групи (1,7 %) та 1 з 52 жінок ІІ групи (1,92,0 %) – виявлено повне передлежання плаценти ( $p = 0,921$  за  $\chi^2$ ). Це асоціювалося з поліморфізмами в генах фібриногену FGB 455 G>A, PAI-1: 675 5G>4G та ITGA2- $\alpha 2$ : 807 C>T в усіх випадках. У кожної з цих жінок мали місце свої клініко-лабораторні особливості. В обох жінок мало місце звичне НВ. В однієї жінки І клінічної групи із

повним передлежанням плаценти в анамнезі була антенатальна загибель плода в терміні гестації 38 тижнів. Смерть плода настала в антенатальному періоді від асфіксії, обумовленої порушеннями кровообігу в системі мати-плацента-плід внаслідок хронічної декомпенсованої плацентарної дисфункції. Привертав до себе увагу вкрай високий рівень ХС в сироватці крові жінки – 9,38 ммоль/л.

Цей факт міг пояснювати рівень плацентації, оскільки в цьому випадку мало місце порушення васкуляризації децидуальної оболонки, що було зумовлено атрофічними змінами ендометрію. Саме тому інвазія ворсин хоріону відбувається в найбільш сприятливому місці.

Аномальне розташування плаценти потребувало ретельного обґрунтування застосування у них антикоагулянтної терапії. Після цього встановлено, що в жодної вагітної з вищезгаданими особливостями після надходження до стаціонару та підбору індивідуальної терапії протягом усієї вагітності більше не виникали скарги на кров'яністі виділення зі статевих шляхів. У пацієнок з неповним передлежанням плаценти міграція плаценти відбувалася повільно впродовж 10 тижнів і закінчилася в 28 тижнів гестації.

Аналіз генів, що відповідальні за фолатний обмін (табл. 4), виявив високий відсоток поліморфізму гена MTHFR: 677 C>T в обох клінічних групах ( $p_{1,2} = 0,765$  за  $\chi^2$ ). Однак, частота виявлення поліморфізму гена MTHFR:1298 A>C була нижчою, але не мала відмінностей по групах.

Таблиця 4

#### Характеристика поліморфізмів генів фолатного циклу в жінок проспективних груп

Гени	Поліморфізми	Результат	I клінічна група (n=120)	II клінічна група (n=55)	r (p)
MTHFR:677 (метилентетрагідро-фолатредуктаза)	MTHFR:677 C>T	0	43 (35,8 %)	21 (38,2 %)	-0,021 (p=0,781)
		1	68 (56,7 %)	26 (47,3 %)	
		2	9 (7,5 %)	8 (14,5 %)	
MTHFR:1298 (метилентетрагідро-фолатредуктаза)	MTHFR:1298 A>C	0	55 (45,8 %)	33 (60,0 %)	0,127 (p=0,093)
		1	53 (44,2 %)	18 (32,7 %)	
		2	12 (10,0 %)	4 (7,3 %)	
MTR (MTR:2756) – B <sub>12</sub> -залежна метіонін-синтаза	MTR:2756 A>G	0	85 (70,8 %)	31 (56,4 %)	-0,127 (p=0,094)
		1	31 (25,8 %)*	24 (43,6 %)	
		2	4 (3,4 %)	-	
MTRR (MTRR: 66 метіонін-синтаза-редуктаза)	MTRR: 66 A>G	0	31 (25,8 %)	9 (16,4 %)	-0,058 (p=0,446)
		1	54 (45,0 %)	30 (54,5 %)	
		2	35 (29,2 %)	16 (29,1 %)	

Примітка. \* -  $p < 0,05$  між групами по  $\chi^2$ ; r - коефіцієнт кореляції Спірмена між показником і наявністю в жінки надмірної ваги (p – значущість коефіцієнта кореляції).

За результатами кореляційного аналізу встановлені статистично значущі взаємозв'язки ІМТ лише із мутацією гена MTR: 2756-B<sub>12</sub>-залежної метіонін-синтази ( $r = 0,188$ ,  $p = 0,013$ ). Генетична мутація з

боку MTRR:66 мала зв'язок із виникненням загрози переривання вагітності до 12 тижнів вагітності ( $r = 0,154$ ,  $p = 0,042$ ) та аномальним розташуванням плаценти ( $r = 0,148$ ,  $p = 0,050$ ).

Порівняльний аналіз результатів дослідження поліморфізму генів артеріальної гіпертензії (AGT Thr174Met, AGT Met235Thr та NOS3 C786T) не виявив достовірних відмінностей між виділеними групами вагітних жінок (при всіх порівняннях  $p > 0,50$ ), а отже, не встановлений значущий взаємозв'язок між мутацією вивчених генів та ІМТ.

Однак, поліморфізм генів ангіотензиногену-2 і синтази окису азоту-3 спостерігали в усіх 4 випадках ПВНРП, що дало змогу рекомендувати впровадження цього дослідження у клінічну практику.

При вивченні рівнів гомоцистеїну (ГЦ) за триместрами вагітності статистично значущих взаємозалежностей з ІМТ не виявлено ( $p > 0,05$ ). Ці показники у I і II триместрах були вищими у жінок із наявністю випадків втрати вагітності в анамнезі:  $7,16 \pm 0,19$  (95% ДІ: 6,77-7,54) проти  $6,45 \pm 0,25$  (95% ДІ: 5,94-6,95) у I триместрі ( $p = 0,027$  за t-критерієм),  $5,69 \pm 0,14$  (95% ДІ: 5,42-5,95) проти  $5,15 \pm 0,21$  (95% ДІ: 4,82-5,48) у II триместрі ( $p = 0,050$ ). Відповідні коефіцієнти кореляції становили:  $r = 0,160$ ,  $p = 0,036$  і  $r = 0,184$ ,  $p = 0,018$ .

Підвищений відносно норми рівень ГЦ в I та II прямо корелював з ускладненим перебігом першої ( $r = 0,211$ ,  $p = 0,006$  і  $r = 0,215$ ,  $p = 0,005$  відповідно по триместрах) та другої половин вагітності ( $r = 0,183$ ,  $p = 0,022$  і  $r = 0,145$ ,  $p = 0,069$ ) за рахунок виникнення загрози її переривання.

При проведенні аналізу виявлених поліморфізмів з боку мутації гена ендотеліну-1 (Lys198Asn) визначена наявність патологічної гомозиготи лише в жінок із надмірною вагою (6 (10,0 %) випадків ( $p = 0,030$  за  $\chi^2$  з поправкою Yates)). Виявлення такої мутації асоціювалося з розвитком гіпертензивних порушень під час вагітності в анамнезі в усіх цих жінок, з ПВНРП. Достовірних відмінностей між групами ані по середніх рівнях ендотеліну-1, ані по їх високій варіабельності не виявлено ( $p = 0,185$  за U-критерієм,  $p = 0,538$  за критерієм L).

При подальшому вивченні цитокінового статусу встановлено, що рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у I клінічній групі коливався в межах  $0,862-29,804$  пг/мл та в середньому складав  $1,938$  [ $1,508$ ,  $2,477$ ] пг/мл, водночас у пацієнток II клінічної групи ці коливання були менш значимими та склали  $0,238-3,338$  пг/мл, що в середньому становило  $1,615$  [ $1,077$ ,  $2,154$ ] пг/мл. Цей показник характеризувався високою мірою варіабельності в пацієнток із надмірною масою тіла – коефіцієнти варіації (C) складалі 137,5 % і 45,1 % відповідно ( $p < 0,001$  за F-критерієм).

Пряма залежність концентрації ІЛ-6 спостерігалася від наявності і ступеня ожиріння – коефіцієнт кореляції  $r = 0,251$  ( $p = 0,013$ ) та з невиношуванням вагітності ( $r = 0,278$ ,  $p = 0,027$ ). У групі пацієнток з нормальною масою тіла значимих кореляцій ІЛ-6

з подібними чинниками не встановлено. Зворотна кореляція встановлена між рівнем ІЛ-6 та рівнем плацентарної альфа (TNF- $\alpha$ ) виглядала таким чином: коливання  $0,143-9,10$  пг/мл в I клінічній групі і  $0,167-8,70$  пг/мл у II клінічній групі, що в середньому складало  $0,357$  [ $0,238$ ,  $0,500$ ] пг/мл та  $0,452$  [ $0,262$ ,  $1,238$ ] пг/мл відповідно по групах із високими показниками варіабельності в обох групах –  $C = 211,3$  % і  $C = 155,9$  % ( $p = 0,709$  за F-критерієм). Установлена тенденція до зниження рівня TNF- $\alpha$  в пацієнток I клінічної групи в середньому на 21,0 %, порівняно з показником у жінок II групи ( $p = 0,081$  за U-критерієм).

Характеристика продукції чинника некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ) виглядала таким чином: коливання  $0,143-9,10$  пг/мл в I клінічній групі і  $0,167-8,70$  пг/мл у II клінічній групі, що в середньому складало  $0,357$  [ $0,238$ ,  $0,500$ ] пг/мл та  $0,452$  [ $0,262$ ,  $1,238$ ] пг/мл відповідно по групах із високими показниками варіабельності в обох групах –  $C = 211,3$  % і  $C = 155,9$  % ( $p = 0,709$  за F-критерієм). Установлена тенденція до зниження рівня TNF- $\alpha$  в пацієнток I клінічної групи в середньому на 21,0 %, порівняно з показником у жінок II групи ( $p = 0,081$  за U-критерієм).

Підвищений рівень TNF- $\alpha$  у жінок з надмірною масою тіла асоціювався з первинним безпліддям ( $r = 0,256$ ,  $p = 0,050$ ), а також віком жінки ( $r = 0,284$ ,  $p = 0,029$ ), що клінічно підтверджувалося даними анамнезу: вагітності, що припадали на молодший вік мали більш сприятливий перебіг.

Пряма кореляційна взаємозалежність мала місце в парі TNF- $\alpha$  та рівень ХС ( $r = 0,253$ ,  $p = 0,055$ ). Водночас, між рівнями TNF- $\alpha$  та тривалістю менструального циклу мав місце зворотний взаємозв'язок ( $r = -0,259$ ,  $p = 0,048$ ). Цей факт можливо пояснити процесами, що тривають в ендометрії. При підвищенні значення TNF- $\alpha$  в ендометрії відшарування функціонального шару ендометрії відбувається скоріше, оскільки процеси асептичного запалення в ендометрії сприяють прискореному утворенню поясу його відшарування [].

Це доводить, що в умовах ожиріння має місце прозапальна реакція. Внаслідок гіперпродукції медіаторів запалення TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 додатково активується система гемостазу. Ці особливості дозволили вважати вищезазначені показники прогностичними маркерами при побудові математичної моделі прогнозу ризиків виникнення гестаційних ускладнень та перинатальних втрат.

Саме тому, лише зіставлення виявлених чинників ризику розвитку (поліморфізм гена F<sub>2</sub>-протромбіну G20210A, F<sub>5</sub>-Лейден, у гені MTHFR, ГГЦ) з виявленими з ранніх термінів вагітності маркерами протромбогенного ризику дозволяє прогнозувати з високою вірогідністю розвиток протромбогенної готовності і профілакувати розвиток акушерських ускладнень і перинатальних втрат.

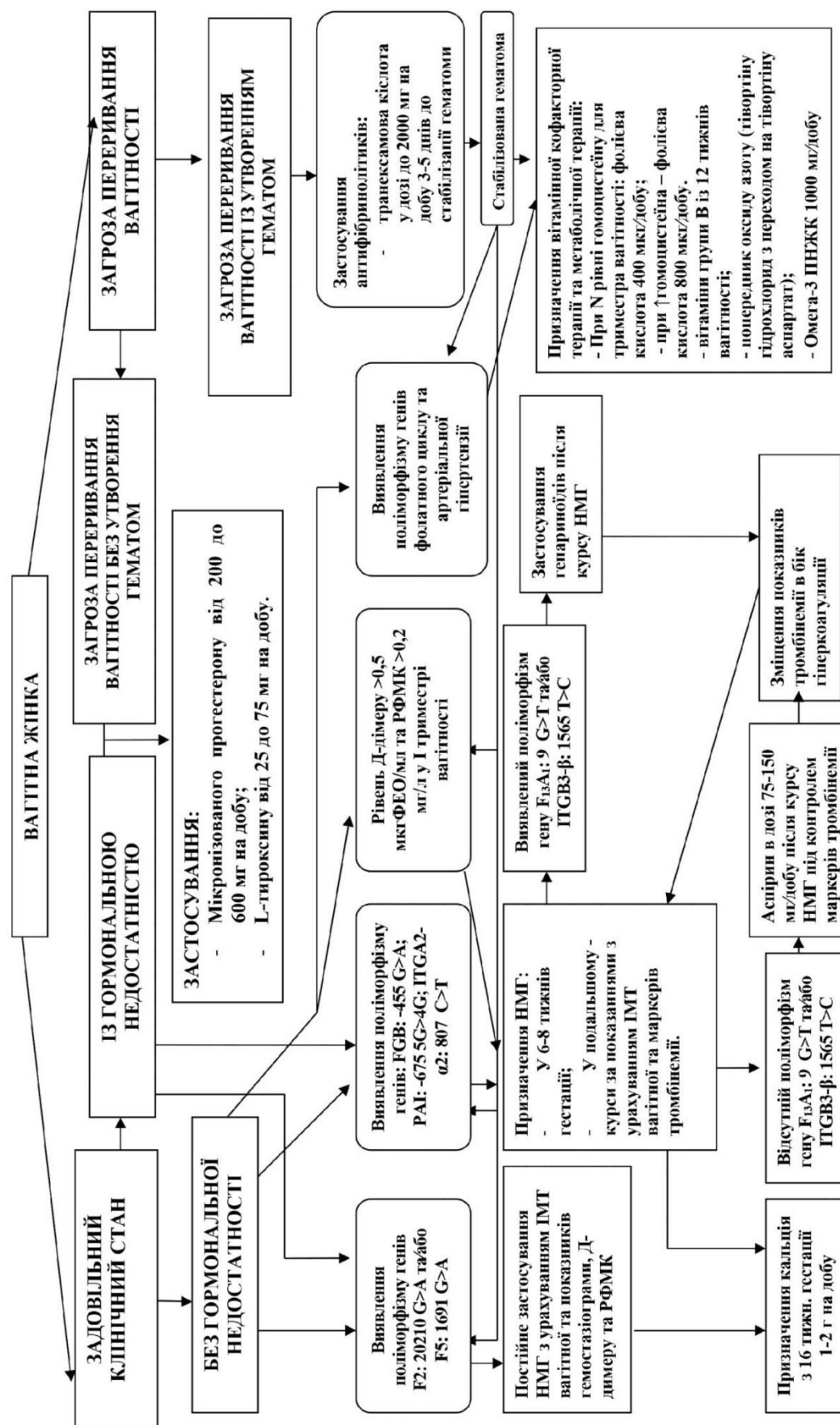


Рис. 2. Алгоритм надання медичної допомоги при веденні вагітності у жінок із невиношуванням вагітності

**Висновки.**

В результаті виконання роботи доведена роль ожиріння у виникненні акушерсько-гінекологічних порушень, оцінені механізми тромбофілії, ендотеліальних розладів, наявність оксидативного стресу та прозапального статусу, гестаційних ускладнень та перинатальних втрат, розроблені діагностичний алгоритм у вагітних жінок з надмірною вагою з урахуванням їх генотипу та фенотипу, а також лікувальна програма при генетичних та набутих формах тромбофілії для профілактики материнських та перинатальних втрат.

Виходячи із вищезазначеного, ми вважаємо, що не можна ототожнювати поняття тромбофілії лише з носійством того або іншого генного поліморфізму. Виставлена в подібному форматі тромбофілія не є хворобою. Тільки виявлення вищезгаданого поєднання дозволяє говорити про патологічний стан, обумовлений комбінацією чинників ризику, реалізованих розвитком тромбозів, інформація про які може бути отримана з даних анамнезу й виявлена в процесі оцінки перебігу гестаційних процесів.

Саме тому, ми вважаємо клінічно виправданим введення в практику лікаря-клініциста поняття «стан протромботичної готовності», яке об'єднує низку показників: метаболічне ожиріння і пов'язані з ним лабораторні зміни у цих жінок: активація прозапального статусу, схильність до гіперкоагуляційних змін з боку згортувальної системи крові, високий рівень маркерів внутрішньосудинного згортання крові; а також ряд клінічних ознак, значущих з точки зору практики акушера-гінеколога: порушення місця імплантації плодового яйця, аномальне розташування плаценти і порушення її міграції, розвиток плацентарної дисфункції, вказівки на епізод часткового відшарування хоріону, а також зміна індексів доплерометрії судин пуповини.

В процесі виконання роботи було доведено, що заміщення фізіологічного дефіциту антикоагулянтів, гепарінопрофілактика, застосування кофакторної вітамінотерапії і донаторів оксиду азоту при гіпергомоцистеїнемії, а також модифікація керованих чинників ризику (прегравідарне зниження маси тіла більше, ніж на 10 % від початкової, контроль за набором маси тіла під час вагітності, відмова від шкідливих звичок, модифікація способу життя і зміни харчового раціону з урахуванням поповнення дефіцитів фолатів і виключення із споживання продуктів, що містять метіонін) дозволяло істотно зменшити схильність до тромбозу, понизити вірогідність його маніфестації і, тим самим, поліпшити перинатальний прогноз. Можливість якісної індивідуальної терапії визначалася досить раннім гестаційним віком (5-7 тижнів гестації) на момент потрапляння вагітних до стаціонару.

**Література**

1. Абашева И.Ш. Полиморфизм генов, располагающих к развитию воспаления и тромбофилии, у беременных женщин с синдромом потери плода в анамнезе / И.Ш. Абашева // Вопросы

гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, №6. – С.87-89.

2. Айламазян Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С.3-9.

3. Алгоритм клиничко-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике / П.А. Кирющенко, Р.Г. Шмаков, Е.В. Андамова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 101-106.

4. Анализ ассоциации полиморфизма генов метаболизма липидов с индексом массы тела, обхватом талии и параметров липидограммы крови у женщин / И.В. Тарковская, О.С. Глотов, Е.Ю. Диткина [и др.] // Экологическая генетика человека. – 2012. – Т.Х, №4. – С. 66-76.

5. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикторной медицины / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Е.В. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

6. Баркаган З.С. Руководство по гематологии. – 3-е изд. Т.3 / З.С. Баркаган, А.И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.

7. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением / Р.Р. Бериханова, Г.И. Хрипунова // Акушерство и гинекология. – 2007. – №6. – С.9-12.

8. Бондарь Т.П. Генетические факторы развития тромбофилии у беременных / Т.П. Бондарь, А.Ю. Муратова // Вестник РУДН. Серия «Медицина», 2012. – Т.1, №1. – С. 119-120.

9. Ведение беременности и родов у больных с метаболическим синдромом и тромбофилией / А.Д. Макацария, С.М. Баймурадова, Е.Б. Передеряева, Т.Б. Пшеничникова // Врач. – 2006. – №14. – С. 45-47.

10. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова. – М.: Триада-Х, 2005. – 216 с.

11. Доброхотова Ю.Э. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности / Ю.Э. Доброхотова, А.Д. Ли, Э.М. Джобава // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 16-23.

12. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы тромбозов у женщин в акушерской патологии в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Верейна // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С. 27-31.

13. Зайнулина М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза / М.С. Зайнулина // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 1. – С.73-82.

14. Исследование ассоциации полиморфизма генов APOE, LPL и NOS3 с риском сосудистой патологии у детей и беременных женщин / А.С. Гло-

тов, Е.С. Вашукова, М.Д. Канаева [и др.] // Экологическая генетика человека. – 2011. – Т. IX, №4. – С. 25-34.

15. Макацария А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Руководство для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, А.В. Акиншина. – М.: ООО «МИА», 2007. – 1064 с.

16. Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, А.В. Акиншина – М.: МИА, 2006. – 448 с.

17. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария. – М.: МИА, 2011. – 1056 с.

18. Макацария А.Д. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины / А.Д. Макацария, Е.Б. Передеряева, Т.Б. Пшеничникова // Consilium-Medicum. – 2006. – Т. 8, № 6. – С.35-41.

19. Макацария А.Д. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева // Рус. мед. журнал. – 2005. – Т. 13, № 17. – С. 1130-1138.

20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

21. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клинические протоколы / В.М. Сидельникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 224 с.

22. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М., 2005. – 304 с.

23. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 24-27.

24. Сидельникова В.М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В.М. Сидельникова, Р.Г. Шмаков. – М.: Триада-Х, 2004. – 192 с.

25. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Second Advanced Training Course in Thrombosis and Haemostasis / R. Arya // Br. J. Haematol. – 2011. – Vol. 153. – P. 698-708.

26. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus / E. Banoo, F. Shnili, Z. Badamchizadeh [et al.] // J. Diabetes. Metab. Disord. – 2013. – Vol.12, N 3. – P. 186-194.

27. Hemostasis alterations in metabolic syndrome / I. Palomo, M. Alarcon, R. Moore-Carrasco, J.M. Argiles // Inter. J. Molecular Medicine. – 2006. – Vol. 18. – P. 969-974.

## **ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ И ЕГО СОЧЕТАНИЕ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМОРБИДНОСТИ**

*Колесникова Е.Н.*

*ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины»,  
научный сотрудник отдела кардиопульмонологии  
Харьков*

## **CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ITS COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE: THE MECHANISMS OF PROGRESSION AND THE MEDICO-SOCIAL SIGNIFICANCE OF COMORBIDITY**

*Kolesnikova E.N.*

*Government Institute of Therapy named after L.T. Malaya of National Academy of Medical Science of  
Ukraine, Research Associate of Cardiopulmonology department  
Kharkiv*

### **АННОТАЦИЯ**

В статье представлены данные о формировании хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС). Частое сочетание ХОЗЛ и ИБС во многом объясняется наличием такого общего фактора риска, как курение. Но в последнее время сочетание ИБС и ХОЗЛ все чаще рассматривают с позиций существования между этими заболеваниями тесных патофизиологических связей, приводящих к взаимному отягощению, основным звеном которой является персистирующее системное воспаление. Учитывая высокую распространенность ХОЗЛ и частое его сочетание с ИБС, проблема коморбидности этих заболеваний приобретает особую актуальность.